

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Redactado por:

Miguel Álvaro Navidad. Médico Adjunto (FJD)
Montserrat González Rodríguez. Jefe Médico Asociado (HUIE)
Rosa María Nogales Esconiz. Jefe Médico Asociado (HURJC)
Ricardo Savirón Cornudella. Jefe Médico Asociado (HGV)

Fecha de realización: Mayo 2017

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

INDICE

1.	OBJETO Y ALCANCE	3
2.	DOCUMENTACIÓN RELACIONADA	3
3.	DEFINICIONES.....	3
4.	DESARROLLO	4
5.	REGISTROS Y ANEXOS.....	8

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

1. OBJETO Y ALCANCE

El objetivo del presente protocolo es establecer las líneas maestras para el cribado de cromosomopatías.

Este protocolo está dirigido a todos los implicados en el control gestacional: Ginecólogos, Obstetras y Genetistas.

2. DOCUMENTACIÓN RELACIONADA

- Norma UNE-EN- ISO 9001:2008. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. Aenor.
- Norma UNE-EN-ISO 9000:2005. Sistemas de gestión de la calidad. Fundamentos y vocabulario.
- Norma UNE-EN-ISO 14001:2004. Sistemas de gestión ambiental. Requisitos con orientación para su uso.
- Manual del Sistema de Gestión de Calidad y Medio Ambiente de Capio Sanidad.
- Protocolo SEGO: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos
- Manual básico de ecografía de la SESEGO. Ed SEGO 2012

3. DEFINICIONES

Las trisomías se relacionan directamente con la edad materna e inversamente proporcionan a la edad gestacional. En el caso de las triploidias y Sd. Turner, su prevalencia se mantiene independiente de la edad materna siendo inversamente proporcionan a la edad gestacional.

Las mujeres con hijo previo afecto de trisomía presentan un incremento del riesgo de 0.75%. La prevalencia de T21 a los 35 años a las 14 semanas de gestación es de 1/270.

Actualmente la única manera de obtener un diagnóstico definitivo es mediante la realización de pruebas invasivas, Amniocentesis genética o Biopsia Corial. No se considera aceptable realizar pruebas invasivas a todas las gestantes ya que esta supone un 1% de pérdidas gestacionales.

El cribado de cromosomopatías y la Ecografía durante el primer trimestre se realizará de forma universal en toda gestante.

Dentro del cribado de cromosomopatías debemos diferenciar entre aquellas cromosomopatías más frecuentes: Trisomía 21, 13 y 18, para las cuales disponemos de métodos fiables de cribado; y otro tipo de cromosomopatías de las cuales no se dispone en la actualidad métodos específico de cribado.

Actualmente se realiza un cribado de anomalías cromosómicas (trisomía 13, 18 y 21), en el cual la tasa de positivos es sinónimo de tasa de pruebas invasivas, puesto que un resultado positivo implica la indicación de una prueba invasiva, que en gestaciones menores de 14 semanas será una Biopsia Corial (10 -14 semana) y en mayores de 14 semana se realizará una amniocentesis genética (14-21)

La tasa más aceptable de procedimientos invasivos derivados de la realización de cribado de cromosomopatías se debe situar en torno al 5%

Para el cribado de la trisomía 13, 18 y 21, se realizará una analítica hormonal entre la semana 9-10 de embarazo seguido de una Ecografía de Alta resolución entre la semana 11-14. Se realizará una estimación riesgo mediante aplicación informática de las variables ecográficas, demográfico y bioquímicas mediante el programa informático PRISCA. En determinados casos en los que el IRC sea

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

elevado se puede realizar un test de ADN fetal en sangre materna con el objeto de disminuir las pérdidas gestacionales derivadas de los procedimientos invasivos.

4. DESARROLLO

ESTIMACIÓN DEL RIESGO.

La estimación del riesgo se basa en la modificación al alza o a la baja del riesgo que a priori presenta toda gestante, al introducir variables ecográficas, bioquímicas y demográficas.

A.- GESTACIONES CONTROL PRECOZ (ANTES DE SEMANA 14):

Se realizará de forma universal, salvo en aquellos casos que la paciente lo rechace.

- **PARAMETROS HORMONALES:** Se realizará una analítica hormonal entre la semana 9-10 de gestación, pudiendo obtenerse hasta la semana 13+6. Se determinarán la free-bHCG y la PAPP-A. Dicha analítica se incluirá en la analítica del IT, desde la consulta de obstetricia
- **ECOGRAFÍA DEL I TRIMESTRE:** Se realizará una Ecografía de Alta Resolución entre la semana 11 – 13+6 (CRL: 45-84mm) en la Unidad de diagnóstico prenatal.
Objetivos de la ECO IT:

1.- Datar la gestación, establecer nº embriones, corionicidad.

2.-Evaluar la presencia de marcadores ecográficas de cromosomopatías: Translucencia Nucal, Hueso Nasal, Ductus Venoso.

La TN >p95 permite una tasa de detección del 70% de las aneuploidías.

La presencia de HN reduce hasta en 30% la presencia de aneuploidías, mientras que la ausencia de HN en presencia de TN aumentada permite una tasa de detección de cromosomopatías hasta del 95%.

En los fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del hueso nasal es menor al 1% en la población caucasiana y alrededor del 10% en los afro-caribeños. El hueso nasal está ausente en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, en alrededor del 50% de los fetos con trisomía

18, y en el 30% de los fetos con trisomía 13.

A las 11–13+6 semanas el flujo anormal del ductus se observa en el 5% de los fetos cromosómicamente normales y en aproximadamente el 80% de los fetos con trisomía 21. La presencia de DV con Onda A reversa y TN >p95 se asocia hasta en un 80% a Cardiopatías, Una TN aumentada con DV normal no reduce el riesgo de cromosomopatías pero sí el de cardiopatía

Se realizará siempre una medición de la TN y estudio del Ductus Venoso.

En caso de encontrar una TN > p99 y/o Ductus Venoso patológico, se realizará un ecocardio precoz en semana 16.

3.- Descartar de forma precoz malformaciones fetales mayores: Estudio de cráneo y plexos coroideos, Estudio del Tórax, posición cardíaca y 4 cámaras, Estudio de Abdomen y pared abdominal, presencia de cámara gástrica, presencia de vejiga e

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

inserción del cordón umbilical y número de vasos. Posición y evaluación de extremidades (incluyendo manos y pies), Evaluación de la columna.

4.- Revisión de Útero y Anejos

- **CALCULO DE RIESGO COMBINADO, (APLICACIÓN PROGRAMA PRISCA):** Los parámetros demográficos (free-bHCG, PAPP-A), Ecográficos (TN), y Demográficos (Edad, Peso, DM, FIV, Fumador), se ajustarán en función de la edad gestacional (CRL) para determinar el Índice de Riesgo Combinado.
Se indicará estudio del cariotipo fetal mediante pruebas invasivas cuando el Riesgo sea mayor de 1/50. En riesgo 1/51-1/250, se recomienda realizar Test no invasivo de ADN fetal en sangre materna.

B.-GESTACIÓN DE CONTROL TARDIO:

En aquellas gestaciones en las que no se pueda realizar un cribado en el primer trimestre se les realizará una estimación del riesgo en el segundo trimestre mediante el empleo de variables demográficas y marcadores ecográficos.

ECOGRAFIA: Se realizará una Ecografía genética, en la unidad de diagnóstico prenatal, en semana 16 en busca de marcadores de cromosomopatías o malformación mayor. Se ofertará prueba invasiva en función de la edad de la paciente y resultados de la ecografía.

INDICACION DE TEST ADN FETAL EN SANGRE MATERNA

La identificación, cuantificación y posterior análisis comparativo de los fragmentos de ADN fetal en plasma materno han permitido establecer un método de cribado para trisomía 21, 18 y 13 con una sensibilidad y especificidad muy superior al cribado combinado a una tasa de falsos positivo muy baja.

	TD %	TFP %
Trisomía 21	99,2	0,09
Trisomía 18	96,3	0,13
Trisomía 13	91	0,13
Monosomía X	90,3	0,23
CRo Sexuales	93	0,14

La realización del test no invasivo mediante ADN fetal en plasma materno se puede realizar a partir de la semana 10 de gestación, siendo necesario un umbral mínimo de ADN fetal del 4% para obtener resultados concluyentes. En el 4-5% de los casos los resultados no son concluyentes siendo preciso

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

repetir el análisis, pero en ningún caso se puede considerar como concluyente cualquier resultado obtenido tras 3 o más repeticiones. La concentración de ADN fetal en plasma materna puede verse disminuida en los casos de Obesidad o raza afrocaribeña.

Cualquier resultado positivo es preciso confirmado mediante cariotipo fetal

- Tras IRC realizado en nuestro centro:
 - **IRC 1/51** – 1/250 sin marcadores de segundo orden
 - IRC1/251 – 1/1000
 - con marcadores segundo orden alterados (HN ausente ó DV flujo reverso)
 - En los casos de IRC $\geq 1/50$ se podrá realizar Test de ADN fetal en sangre materna de forma individualizada en función de las características de la paciente y los hallazgos ecográficos informando a la paciente que la prueba no es diagnóstica.
- Sin IRC:
 - por error de citación atribuible al centro
 - Antecedente de Trisomía 13,18 o 21 tras evaluación obstétrica y genética

Criterio de exclusión:

- Gemelares en los que se visualice embrión SIN Actividad cardiaca.
- Triples o de orden mayor
- No deseo de la paciente
- Exista ya indicación de prueba invasiva
- Pacientes con IRC elevado realizado en otro centro o aquellas que no se hayan sometido a la realización del mismo por motivos atribuibles a la paciente.

En aquellos casos en los que exista indicación de test no invasivo de ADN fetal en sangre materna, la paciente recibirá la información en la consulta de ecografía, firmará consentimiento informado y se le remitirá al servicio de extracciones para la obtención de la muestra.

Se citará a la paciente pasada al menos una semana para informar de los resultados del cribado, valorando el resultado en el contexto clínico y reajustando el riesgo de trisomía obtenido tras el índice de riesgo combinado.

INDICACIÓN DE PRUEBAS INVASIVAS:

La indicación o no de una prueba invasiva, será el resultado final de una evaluación conjunta e individualizada de cada caso de la Unidad de Diagnóstico Prenatal.

Se considera la realización pruebas invasivas por parte de la Unidad de diagnóstico prenatal en los siguientes casos:

- Paciente no candidata a Test No invasivo ni IRC.
- Deseo de la paciente en lugar de realizarse Test DNA fetal en sangre materna e IRC elevado
- Índice de Riesgo Combinado $\geq 1/50$
- TN > p99
- Antecedentes Obstétricos o Familiares de 1 grado de Aneuploidías o enfermedades candidatas a diagnóstico genético o molecular
- Malformaciones fetales o marcadores ecográficos susceptibles de estudio genético

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

La prueba invasiva ofertada se realizará tras una valoración individualizada de cada caso por la unidad de diagnóstico prenatal ofertando a la gestante la realización de BC como primera opción.

SEGUIMIENTO TRAS REALIZACIÓN DE CRIBADO (VER ANEXO):

1. IRC BAJO < 1/250

+ TN NORMAL y Ausencia marcadores: Ecografía semana 20

+ TN Aumentada (>p99) + Cariotipo Normal. Se realizará Ecografía de Alta resolución en semana 16 y 20.

+ Marcadores Ecográfico de IT (TN >p99 y/o Onda a ausente o reversa DV): Ecografía semana 16.

2. IRC ALTO >1/250

+ TN Normal + NIPT ó Cariotipo Normal: Ecografía semana 20

+ TN Aumentada (>p99) + Cariotipo Normal: Se realizará Ecografía de Alta resolución en semana 16 y 20. Si ambas son normales se remitirá a protocolo de control de gestación de Bajo Riesgo. Si persiste TN aumentada en semana 16 se realizará estudio de infecciones o se solicitará valoración por genética

3. IRC MUY ALTO >1/50

Se realizará Cariotipo fetal de forma preferente pudiendo realizar NIPT en casos seleccionados tras información de la paciente

CARIOTIPO PATOLÓGICO: se ofertará ILE, si la paciente rechaza, Control en Consulta de Alto Riesgo

GESTACIONES MÚLTIPLES:

El cálculo se puede realizar de la misma forma que la descrita anteriormente para gestaciones únicas, tanto para ecografía como para bioquímica.

GESTACIONES BICORIALES BIAMNIÓTICAS: Se calculará el IRC de cada gemelo según su CRL y TN.

GESTACIONES MONOCORIALES: Se calculará el IRC empleando el CRL del mayor y la mayor de las TN.

No así en múltiples de orden superior a 2, en los cuales sólo se utilizarán los marcadores ecográficos. En caso de gestación gemelares con IRC elevado se puede valorar la realización de NIPT siempre y cuando no exista la presencia de un gemelo evanescente y se informe a la paciente que la técnica de cribado presenta una menor evidencia científica.

Para la decisión de ofrecer estudio de cariotipo se utilizará el riesgo mayor de los dos fetos, es decir, se ofrece si cualquiera de los dos presenta riesgo por encima del punto de corte, según los criterios definidos anteriormente, independientemente de que sea un embarazo gemelar monocorial o bicorial.

En caso de requerir cariotipo, si el embarazo es claramente bicorial se tomará muestra de ambas placentas (biopsia de vellosidades coriales) o de ambos sacos gestacionales (amniocentesis).

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

Si es monocorial o existe la duda de la corionicidad se puede esperar a las 15 semanas y a partir de esa fecha realizar amniocentesis en ambos sacos gestacionales. Esto es debido a la probabilidad de que solo uno de los gemelos presente una ACF.

La presencia de una NT elevada en una gestación monocorial indica un riesgo mucho mayor de transfusión feto-fetal que de aneuploidía. Aunque el dato debe conocerse, se seguirá considerando como marcador y factor de riesgo.

5. REGISTROS Y ANEXOS

INDICACIONES DE ECOCARDIO PRECOZ

INDICACIONES MATERNAS

- Madre o familiar de primer grado portador de cardiopatía congénita.
- Antecedente Obstétrico de cardiopatía
- Enfermedad materna:
 - Ac AntiRo/antiLA
 - Fenilcetonuria
 - DM pregestacional
- Infección Materna
 - Parvovirus B19
 - Rubeolla
 - Coxackie
- Fármacos
 - Litio
 - Fenitoina
 - Ac Valproico
 - Carbamazepina
 - Ac Retinoico

INDICACIONES FETALES

- TN > p99 (>3.5mm)
- DV onda a reversa o ausente
- Cariotipo alterado
- Malformación fetal

CRITERIOS DE MEDICIÓN

CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LA TN

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

CRL 45-84 mm (11-13+6 semanas)

Ampliación del polo fetal: cabeza y el tórax (75 % pantalla)

Corte sagital medio: perfil de la cara mirando arriba

Actitud neutral: ni en hiperflexión ni en extensión

Debe medirse la parte más ancha de la zona dorsal

Medición "in to in"

CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LA OVF DEL DV

CRL 45-84 mm (11-13+6 semanas)

Ampliación del polo fetal: tórax y abdomen (75 % pantalla)

Corte sagital medio (dorso posterior) con feto en reposo

Ventana Doppler Color: (V. umbilical, Corazón y DV: Zona de aliasing)

Ventana Doppler Pulsado 0.5-1 mm

Filtros de pared bajos

Estudio de 3-5 ondas: velocidad alta 2-3 cm/seg

CRITERIOS DE MEDICIÓN DEL HN

CRL 45-84 mm (11-13+6 semanas)

Ampliación del polo fetal: cabeza y el tórax (75 % pantalla)

Corte sagital medio: perfil de la cara mirando arriba

Transductor paralelo a la nariz

Visualizar 3 líneas: piel – HN (más ecogénico) - punta nariz

CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LA OVF DE LA VALVULA TRICUSPÍDEA

CRL 45-84 mm (11-13+6 semanas)

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CÓDIGO

Versión 2

Feto en reposo

Corte de 4 cámaras apical

Ventana Doppler Pulsado 3 mm a través de la válvula tricúspide

Ángulo de insonación < 30°, velocidad barrido alta: 2-3 cm/s

Filtros de pared bajos

Estudio de 3-5 ondas: Pico sistólico > 60 cm/s, > 50% sístole

	<i>RN SANO</i>	<i>CROMOSOMOPATIA</i>	<i>CARDIOPATIA</i>	<i>MUERTE FETAL</i>
TN < p95	97 %	0.2%	1.5%	1%
TN p95-p99	93%	3.5%	2.5%	1%
TN 3.5-4.5	70%	20%	10%	2.5%
TN 4.5- 5.5	50%	33%	20%	3.5%
TN 5.5 – 6.5	30%	50%	25%	10%
TN > 6.5	15%	65%	45%	20%

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS
CÓDIGO
Versión 2

DIAGRAMA: DIAGNOSTICO PRENATAL

